

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 30.09.93.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la demande : 07.04.95 Bulletin 95/14.

56 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : GATTEFOSSE (SA) société anonyme — FR.

72 Inventeur(s) : Farah Nabil et Denis Joël.

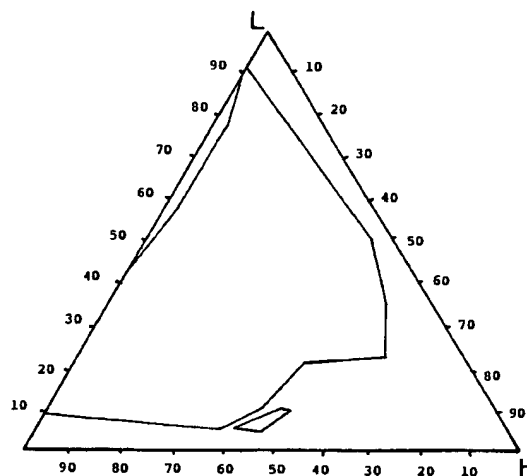
73 Titulaire(s) :

74 Mandataire : Cabinet Laurent & Charras.

54 Composition à usage pharmaceutique ou cosmétique apte à former une microémulsion.

57 Composition à usage pharmaceutique ou cosmétique, apte à former une microémulsion, caractérisée:

- en ce que la phase lipophile est constituée par des composés polyglycolysés saturés en C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>, présentant une balance hydrophile-lipophile (HLB) comprise entre 6 et 16, cette phase lipophile représentant de 30 à 75 % du poids total de la composition;
- en ce que l'agent tensioactif (TA) est choisi dans le groupe comprenant les glycérides polyglycolysés saturés en C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> et les esters oléiques du polyglycérol, cet agent tensioactif présentant une HLB comprise entre 6 et 16;
- en ce que l'agent cotensioactif (CoTA) est choisi dans le groupe comprenant les esters lauriques du propylène glycol, les esters oléiques du polyglycérol et l'éthyl diglycol;
- et en ce que le rapport TA/CoTA est compris entre 0,5 et 4.



TA/CoTA=1

FR 2 710 535 - A1



BEST AVAILABLE COPY



**COMPOSITION A USAGE PHARMACEUTIQUE OU COSMETIQUE**  
**APTE A FORMER UNE MICROEMULSION.**

L'invention concerne une composition à usage pharmaceutique ou  
5 cosmétique, apte à former in-situ une microémulsion avec le liquide  
biologique de l'organisme ; l'invention concerne plus particulièrement  
une composition formée d'un système vecteur d'actifs auto-  
microémulsionnable, dénommé dans le métier par l'expression anglaise  
"SMEDDS" (self micro emulsifying drug delivery system" ; ces systèmes  
10 solides à température ambiante, présentent la propriété de s'émulsionner  
dans l'eau à la température du corps humain.

Cette composition est destinée d'une part à véhiculer un ou  
plusieurs actifs, solubles ou peu solubles, et d'autre part à former avec le  
15 liquide biologique de l'organisme humain une microémulsion, sachant  
qu'un ou des actifs en solution dans une microémulsion présente une  
meilleure biodisponibilité.

Comme on le sait, une microémulsion est une solution homogène,  
20 fluide et stable, composée de quatre constituants majeurs respectivement  
une phase hydrophile, une phase lipophile, au moins un agent tensioactif  
(TA) et au moins un agent cotensiactif (CoTA).

Les microémulsions ont été largement étudiées pour la récupération  
25 du pétrole. Il n'y a donc pas lieu de les décrire ici en détail.



Un agent tensioactif est un composé chimique possédant deux groupements, le premier polaire ou ionique, qui présente une grande affinité pour l'eau, le second qui contient une chaîne aliphatique plus ou moins longue et est hydrophobe ; ces composés chimiques à caractère hydrophile prononcé, sont destinés à provoquer la formation de micelles.

Un agent cotensioactif dénommé également parfois "agent cosurfactant", est également un composé chimique, mais à caractère hydrophobe, destiné à provoquer la solubilisation mutuelle des phases aqueuses et huileuses dans une microémulsion.

L'invention vise donc à augmenter la biodisponibilité des principes actifs difficilement solubles, par leur solubilisation au sein d'une microémulsion.

Dans le document EP-A-0 334777, le Demandeur a montré la possibilité d'utiliser des microémulsions dans l'industrie pharmaceutique. Dans le document WO 93/12766, le Demandeur a décrit des compositions particulières à usage pharmaceutique, sous forme de microémulsions destinées à être conditionnées sous forme de suppositoires, dans lesquelles la phase hydrophile est apportée par le liquide rectal. Cette réalisation donne d'excellents résultats pour des suppositoires, mais ne peut convenir pour des compositions destinées à être ingérées per-os, car la quantité de liquide biologique dans l'estomac ou l'intestin est beaucoup plus importante que dans le rectum (plusieurs décilitres). Or les conditions d'existence des microémulsions telles que celles décrites dans le document WO 93/12766 nécessitent un très faible pourcentage d'eau (quelques millilitres).

30



L'industrie pharmaceutique et des cosmétiques demande de plus en plus des compositions exemptes de phase aqueuse, afin de faciliter leur conditionnement, sous forme de gélules, de comprimés, d'emplâtres. Les compositions connues à ce jour pour la fabrication des gélules, 5 notamment celles décrites dans les documents ci-dessus, ne peuvent convenir, car la présence de l'eau contenue dans ces mélanges est incompatible avec la technique de la gélule.

L'invention résoud ces problèmes. Elle vise une composition à 10 usage pharmaceutique ou cosmétique comprenant une phase lipophile, au moins un agent tensioactif, et au moins un agent cotensioactif qui en mélange et en présence du liquide biologique, forment une microémulsion facilitant l'ingestion et améliorant la biodisponibilité des principes actifs.

15

Elle vise une composition du type en question facile à administrer per-os ou par voie topique.

20

25

30



Cette composition à usage pharmaceutique ou cosmétique, apte à former une microémulsion, comprenant :

- . au moins un actif,
- . au moins une phase lipophile constituée par un mélange de glycérides et/ou d'esters d'acides gras,
- . au moins un agent tensioactif (TA),
- . au moins un agent cotensioactif (CoTA),
- . et dans laquelle le mélange est apte à former une microémulsion avec une phase hydrophile apportée par l'organisme humain,

se caractérise :

- en ce que la phase lipophile est constituée par des composés polyglycolysés en C8-C18, présentant une balance hydrophile-lipophile (HLB) comprise entre 6 et 16, cette phase lipophile représentant de 30 à 75 % du poids total de la composition ;
- en ce que l'agent tensioactif (TA) est choisi dans le groupe comprenant les glycérides polyglycolysés saturés en C8-C10 et les esters oléiques du polyglycérol, cet agent tensioactif présentant une HLB comprise entre 6 et 16 ;
- en ce que l'agent cotensioactif (CoTA) est choisi dans le groupe comprenant les esters lauriques du propylène glycol, les esters oléiques du polyglycérol et l'éthyl diglycol ;
- et en ce que le rapport TA/CoTA est compris entre 0,5 et 4.



En d'autres termes, l'invention consiste à avoir sélectionné une phase lipophile particulière qui, combinée avec des agents tensioactifs et des agents cotensioactifs spécifiques, forme une microémulsion en présence de l'eau apportée par l'organisme humain. De la sorte, il n'est pas nécessaire d'apporter une phase hydrophile extérieure pour réaliser cette microémulsion qui améliore la disponibilité des principes actifs au sein de l'organisme. La composition selon l'invention peut ainsi être administrée par voie orale et la phase aqueuse est alors la quantité importante de liquide biologique présente dans l'estomac et l'intestin. Elle peut aussi être administrée par voie rectale et par voie topique. Dans ce dernier cas, la phase hydrophile est alors apportée partie essentielle par diffusion dans le liquide biologique contenu dans les cellules de la peau, partie par l'eau de l'atmosphère.

Avantageusement, en pratique :

- la phase lipophile est constituée par un mélange de mono, di, et triglycérides insaturés, mais de préférence saturés ;
- le mélange de glycérides saturés est plus riche en triglycérides qu'en diglycérides, et plus riche en diglycérides qu'en monoglycérides ; de préférence, ces mono, di et triglycérides sont un mélange défini de monoesters, diesters et triesters de glycérol et de monoesters et diesters de polyéthylène glycol ; de préférence, ce mélange défini est un mélange de glycérides polyglycolysés saturés en C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> et présentant une HLB comprise entre 6 et 16, de préférence entre 9 et 15, avantageusement voisine de 14, du type de celui commercialisé par le Demandeur sous la marque déposée "GELUCIRE" ;
- la phase lipophile représente de 30 à 75 % du poids de la composition ; de préférence, la phase lipophile représente 50 à 75 % du poids de la composition ;

30



- l'agent tensioactif (TA) est formé de glycérides polyglycolysés en C8-C10, de HLB égale à 10, tel que celui commercialisé par le Demandeur sous la marque déposée "LABRAFAC CM 10" ;

5       - dans une variante, l'agent tensioactif (TA) est constitué par des esters oléiques du polyglycérol, de HLB égale à 10, du type de celui commercialisé par le Demandeur sous la marque déposée "PLUROL OLEIQUE" ;

10       - l'agent cotensioactif (CoTA) est un éthyl diglycol (encore dénommé éther monoéthylique du diéthylène glycol), tel que celui commercialisé par le Demandeur sous la marque déposée "TRANSCUTOL" ;

      - dans une variante, l'agent cotensioactif (CoTA) est constitué d'esters lauriques de propylène glycol du type de celui commercialisé par le Demandeur sous la marque déposée "LAUROGYCOL" ;

15       - dans une autre variante, l'agent cotensioactif (CoTA) est constitué par des esters oléiques du polyglycérol, du type de celui commercialisé par le Demandeur sous la marque déposée "PLUROL OLEIQUE" ;

      - le rapport TA/CoTA est compris entre 0,5 et 4, de préférence entre 1 et 2.

20       Un des principaux intérêts de l'invention est que, quelle que soit la quantité d'eau apportée par l'organisme humain, entre quelques millilitres et quelques décilitres, le mélange formé de cette quantité d'eau et de la composition formera une microémulsion.

25       Il a donc fallu déterminer les zones d'existence des microémulsions en question. Pour cela, on a tracé des diagrammes pseudo-ternaires, en conservant un rapport tensioactif TA/cotensioactif CoTA de 1. On a réalisé des mélanges phase lipophile + TA + CoTA en différentes proportions. Sur chacun de ces mélanges, on a ensuite ajouté goutte à  
30       goutte la phase hydrophile jusqu'à obtention d'une solution limpide.



Cette quantité ajoutée correspond au pourcentage minimum de la phase hydrophile nécessaire pour entrer dans la zone micro-émulsionnée. C'est le pourcentage dit d'entrée. On continue alors à ajouter la phase hydrophile, jusqu'à l'apparition d'un trouble. La quantité ajoutée  
5 correspond alors au pourcentage dit de sortie.

Cette méthode de construction des diagrammes pseudo-ternaires est appelée "méthode de titration". Le domaine d'existence de la microémulsion, solution claire et limpide, est compris entre deux  
10 domaines d'existence d'une émulsion, solution à l'aspect laiteux.

Les figures 1 et 2 représentent les diagrammes pseudo-ternaires de deux compositions préférées de l'invention.

15 Dans les deux cas, le mélange tensioactif (TA)-cotensioactif (CoTA) est le même. Seule la phase lipophile diffère. Sur les deux diagrammes, il apparaît clairement que la zone d'existence de la microémulsion est très large et correspond à un pourcentage de phase hydrophile important (de 0 à 60 % sur la figure 1, de 0 à 70 % sur la figure 2).

20 Par conséquent, la microémulsion pourra se former, même au sein de l'appareil digestif, où la quantité de liquide biologique est importante (de l'ordre de quelques décilitres).

25 Les exemples qui suivent permettent de visualiser des compositions préférées de l'invention. Il va de soi que la posologie en principes actifs est fonction du principe actif administré. Dans tous les exemples, le complément en poids à 100 % de la composition est précisément représenté par l'indométacine (principe actif anti-inflammatoire).

30





**Exemple 1 :**

Comme phase lipophile, on utilise un mélange de glycérides polyglycolysés saturés en C8-C18 présentant un point de fusion de 48°C et une HLB de 9, commercialisé par le Demandeur sous la dénomination "GELUCIRE 48/09". Cette phase représente 73,7 % du poids total de la composition finale.

Le mélange tensioactif (TA)-cotensioactif (CoTA) est constitué d'un mélange de glycérides polyglycolysés (TA) en C8-C10, de HLB égale à 10, commercialisé par le Demandeur sous la dénomination "LABRAFAC CM 10", et d'esters lauriques de propylène glycol (CoTA) du type de celui commercialisé par le Demandeur sous la dénomination "LAUROGLYCOL". Ce mélange représente 18,5 % du poids de la composition et le rapport TA/CoTA est égal à 0,5.

La composition obtenue est solide à température ambiante, et devient liquide à 37°C. Elle présente de nombreux avantages par rapport aux excipients classiques utilisés avec le même principe actif. On peut citer un excellent pouvoir de solubilisation du principe actif dans le milieu digestif, particulièrement si ce principe actif est lipophile et une bonne biodisponibilité.



Les tests de dissolution dans un milieu gastrique à pH 1,2 in vitro, ont montré qu'avec cette formulation, on arrive à un pourcentage de 48 % du principe actif libéré au bout d'une heure. A titre de comparaison, lorsque l'on ingère le principe actif pur, en une heure, on ne libère  
5 seulement que 5 % de ce principe actif ; et toujours à titre de comparaison, dans les gélules de ce principe actif actuellement commercialisées, on obtient au bout d'une heure seulement 4,7 % de principe actif libéré.

On ne pouvait pas prévoir que la composition selon l'invention  
10 permette d'améliorer d'autant (près de dix fois) la biodisponibilité des principes actifs.

**Exemple 2 :**

Comme phase lipophile, on utilise un mélange de glycérides  
15 polyglycolysés saturés en C8-C18 présentant un point de fusion de 44°C et une HLB de 14, commercialisé par le Demandeur sous la dénomination "GELUCIRE 44/14" : ce mélange représente 52,5 % du poids total de la composition finale.

20 Pour le mélange tensio actif + cotensioactif, on utilise les mêmes composants qu'à l'exemple 1 : ce mélange TA/CoTA représente cette fois 35 % du poids de la composition, et le rapport TA/CoTA est égal à 0,5.

On observe les mêmes propriétés qu'à l'exemple 1.  
25

30



**Exemple 3 :**

On utilise la même phase lipophile et en même proportion qu'à l'exemple 2.

- 5        Le mélange tensioactif + cotensioactif est constitué du même tensioactif qu'aux exemples 1 et 2 associé à un cotensioactif constitué par l'éthyl diglycol, commercialisé par le Demandeur sous la dénomination "TRANSCUTOL" ; ce mélange TA/CoTA représente 35 % du poids total de la composition finale et le rapport TA/CoTA est égal à 0,5.

10

**Exemple 4 :**

On utilise la même phase lipophile qu'à l'exemple 2. Cette phase lipophile représente 73,7 % du poids total de la composition finale.

- 15        On utilise le même mélange TA/CoTA qu'à l'exemple 2 ; ce mélange représente 18,5 % du poids de la composition finale, le rapport TA/CoTA est égal à 0,5.

**Exemple 5 :**

- 20        On utilise la même phase lipophile et en même proportion qu'à l'exemple 2.

- 25        Le mélange tensioactif + cotensioactif est constitué d'un mélange d'esters oléiques du polyglycérol, de HLB égale à 10, commercialisé par le Demandeur sous la dénomination "PLUROL OLEIQUE" pour le tensioactif, l'agent cotensioactif étant le même qu'à l'exemple 3, ce mélange représentant 35 % du poids de la composition, le rapport TA/CoTA étant égal à 1.

30



Cet exemple est illustré par le diagramme pseudo-ternaire de la figure 1, dans lequel la référence L désigne la phase lipophile et la référence H la phase hydrophile. La zone d'existence de la microémulsion est très large et correspond à un pourcentage d'eau élevé (entre 0 et 60 %).

5 De la sorte, la composition contenant les actifs est largement diluable, ce qui lui confère une bonne biodisponibilité dans le système digestif, ce que l'on ne savait pas obtenir à ce jour.

**Exemple 6 :**

10 Comme phase lipophile, on utilise un mélange de glycérides polyglycolysés saturés en C8-C18 présentant un point de fusion de 42°C et une HLB de 12, commercialisé par le Demandeur sous la dénomination "GELUCIRE 42/12".

15 On utilise le même couple tensioactif + cotensioactif qu'à l'exemple 1, et on remplace la phase lipophile par un mélange de glycérides polyglycolysés saturés en C8-C18 présentant un point de fusion de 42°C et une HLB de 12.

20 Cet exemple est illustré par le diagramme pseudo-ternaire de la figure 2. La zone d'existence de la microémulsion est très large et correspond à un pourcentage d'eau élevé (entre 0 et 70 %).

**Exemple 7 :**

25 On utilise comme phase lipophile un mélange de glycérides polyglycolysés saturés en C8-C18 présentant un point de fusion de 47°C et une HLB de 14 commercialisée par le Demandeur sous la dénomination "GELUCIRE 44/14". Cette phase représente 45,2 % du poids total de la composition finale.

30



Comme agent tensio actif TA, on utilise le même mélange qu'à l'exemple 1, et ce en proportion de 3,7 % du poids total de la composition.

5 Comme agent cotensioactif, on utilise le même composé qu'à l'exemple 5, dénommé "PLUROL OLEIQUE", cette fois agissant en tant qu'agent cotensioactif, et ce à raison de 7,5 %.

Le rapport TA/CoTA est égal à 1.

10 Le principe actif (indométacine) représente 43,5 % du total.

Les compositions conformes à l'invention présentent de nombreux avantages par rapport à celles déjà connues. On peut citer l'absence de phase aqueuse, qui facilite le conditionnement de ces compositions pharmaceutiques, en particulier sous forme de gélules, de comprimés, d'emplâtres.

L'invention peut donc ainsi être administrée par voie orale, rectale ou topique.

20

Il s'avère donc que l'invention permet d'élargir le choix à la fois du conditionnement et de l'administration de compositions à usage pharmaceutique ou cosmétique. En conséquence, l'exploitation industrielle des compositions conformes à l'invention sera facilitée et pourra être envisagée avec succès.

25

30



**REVENDICATIONS**

1/ Composition à usage pharmaceutique ou cosmétique, apte à former une microémulsion, comprenant :

- 5       . au moins un actif,
- . au moins une phase lipophile constituée par un mélange de glycérides et/ou d'esters d'acides gras,
- . au moins un agent tensioactif (TA),
- . au moins un agent cotensioactif (CoTA),
- 10       . et dans laquelle le mélange est apte à former une microémulsion avec une phase hydrophile apportée par l'organisme humain,
- se caractérise :
- en ce que la phase lipophile est constituée par des composés polyglycolysés saturés en C8-C18, présentant une balance hydrophile-
- 15       lipophile (HLB) comprise entre 6 et 16, cette phase lipophile représentant de 30 à 75 % du poids total de la composition ;
- en ce que l'agent tensioactif (TA) est choisi dans le groupe comprenant les glycérides polyglycolysés saturés en C8-C10 et les esters oléiques du polyglycérol, cet agent tensioactif présentant une HLB
- 20       comprise entre 6 et 16 ;
- en ce que l'agent cotensioactif (CoTA) est choisi dans le groupe comprenant les esters lauriques du propylène glycol, les esters oléiques du polyglycérol et l'éthyl diglycol ;
- et en ce que le rapport TA/CoTA est compris entre 0,5 et 4.
- 25

2/ Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le mélange de la phase lipophile présente une HLB voisine de 14.



3/ Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le mélange de la phase lipophile est constitué par un mélange de mono, di et triglycérides saturés, plus riche en triglycérides qu'en diglycérides, et plus riche en diglycérides qu'en monoglycérides.

5

4/ Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que les mono, di et triglycérides représentent un mélange défini de monoesters, diesters et triesters de glycérol et de monoesters et diesters de polyéthylène glycol.

10

5/ Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le rapport TA/CoTA est compris entre 1 et 2.

15

6/ Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la phase lipophile représente de 50 à 75 % du poids de la composition.

7/ Composition selon la revendication 1, contenant un actif, destinée à être ingérée per-os, caractérisée en ce que la phase hydrophile est apportée par le milieu digestif.

20

8/ Composition selon la revendication 1, contenant un actif, caractérisée en ce que la phase hydrophile est apportée pour partie essentielle par diffusion dans le liquide biologique contenu dans les cellules de la peau, partie par l'eau de l'atmosphère.

25

30

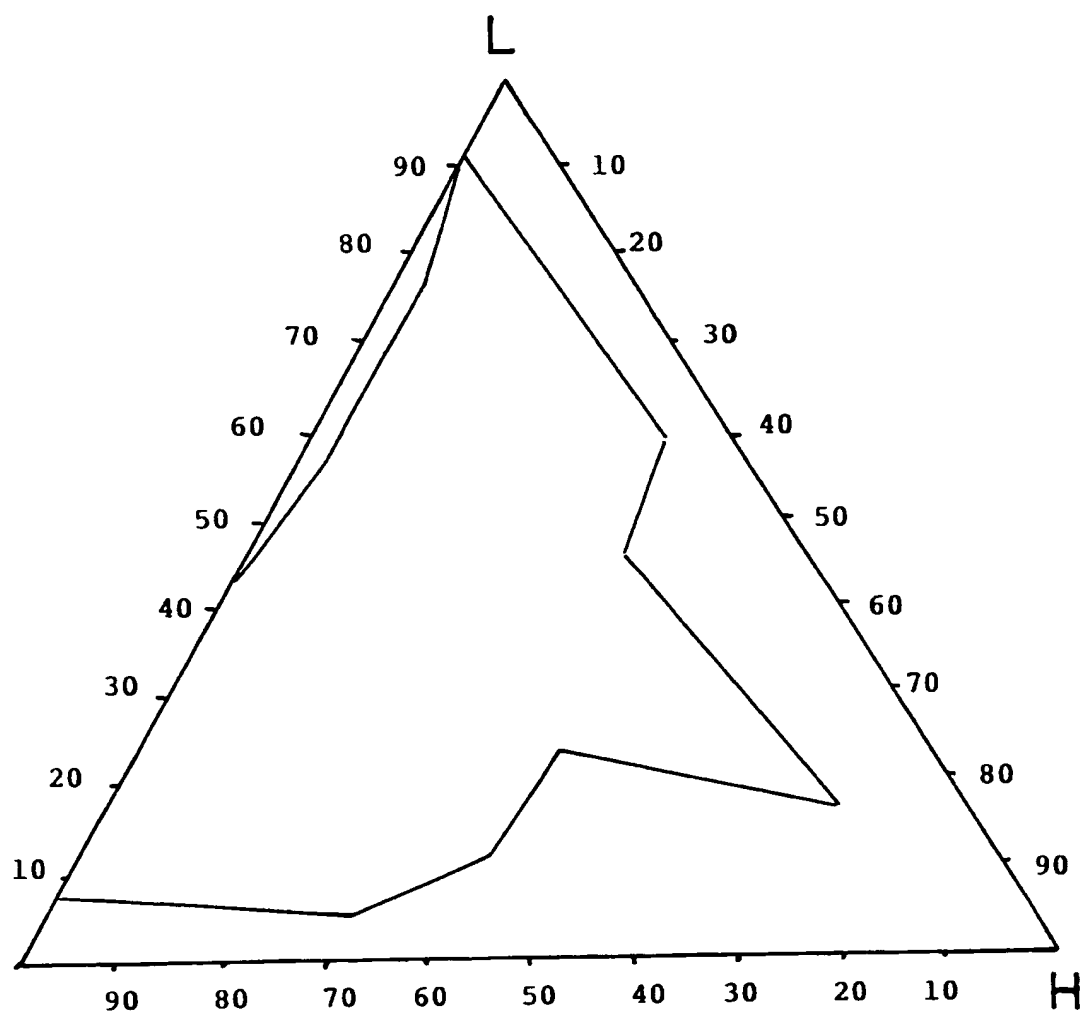




**FIG.1**



## PLANCHE 2/2



$$TA/CoTA = 0,5$$

FIG.2

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE**  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 492177  
FR 9311876

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP-A-0 152 945 (MÜLLER, BERND WILLY WERNER) * revendications 1,2,8,18 * * page 7, ligne 1 - ligne 26 * * page 11, ligne 14 - ligne 22 * ---	1-9
E	WO-A-93 23083 (AGOURON PHARMACEUTICALS INC.) * revendications 1-3,8,9,19,20 * * page 6, alinéa 3 * * page 7, alinéa 2 * * page 8, ligne 2 * * page 10, alinéa 3 * -----	1-9
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
30 Mai 1994		Ventura Amat, A
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- A : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1  
EPO FORM 1503 (03.92) (P.O.C.I.)



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**